© Коллектив авторов, 1998
УДК 616.611-002-036.65-07

В.В.Ставская, *Ю.А.Никогосян, В.А.Титова, И.Б. Варшавская*

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА С ТРАНЗИТОРНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ФУНКЦИЙ ПОЧЕК

V.V.Stavskaya, *Yu.A.Nikogosyan, V.A.Titova, I.B.Varshavskaya*

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF EXACERBATED CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS WITH TRANSITORY DECLINE OF RENAL FUNCTION

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Изучены клинические проявления, результаты морфологических и проводившихся в динамике функциональных исследований у 51 больного (23 — с преходящим, 13 — со стабильным снижением азотовыделительной функции почек и 15, составивших контрольную группу с отсутствием ее изменений). Основным признаком транзиторного ухудшения функции почек (ТУФ) было уменьшение клиренса креатинина, увеличение его содержания в крови возникало почти в 2 раза реже (соответственно у 95,6 и 56,6% этих пациентов).

Клиренс кальция был снижен почти у всех наблюдавшихся больных, клиренсы натрия, хлора и неорганического фосфора — у 35—63% пациентов каждой группы. Параллелизма между этими дисфункциями канальцев и величинами клиренса креатинина не было.

У больных с ТУФ все определявшиеся признаки поражения клубочков, канальцев и интерстиция были найдены значительно реже, чем у пациентов с начинавшейся ХПН. Частота отдельных гломерулярных изменений была при ТУФ такой же, как и в контрольной группе, однако мононуклеарная инфильтрация в интерстиции встречалась у этих больных достоверно чаще. Сопоставление индивидуальных результатов функционального и морфологического исследования выявило определенную корреляцию ТУФ с вызывающими уменьшение клубочкового кровотока анатомическими изменениями (сужением просвета артериол и мелких артерий, мононуклеарной инфильтрацией интерстиция и его фиброзом с атрофией канальцев).

Ключевые слова: гломерулонефрит, транзиторное ухудшение функции почек.

ABSTRACT

Clinical, functional and morphologic features of chronic glomerulonephritis were studied in 51 patients. 23 of them had transient, 13 irreversible deterioration of the renal function, 15 made up a control group. The main pattern of transitory decline of the renal function (TDRF) was reduction of the glomerular filtration rate. The elevation of serum creatinine was detected less frequently (in 95.6 and 56.6% of patients respectively). The diminished calcium clearance was found almost in all the patients, sodium chloride and inorganic phosphorus in 35—53% of patients in each group and did not correspond to the value of creatinine clearance. In patients with TDRF all the determined morphological features of glomerular, tubular and interstitial changes were signifficantly less frequent than in those with irreversible renal failure. The severity of glomerular changes in patients with normal and transitory reduced creatinine clearance and/or increased blood creatinine did not differ, but interstitial fibrosis in the latter was more frequent.

An analysis of individual functional and morphologic findings revealed that TDRF correlated with histopathological features, which could influence the glomerular blood flow (narrower lumen of arterioles or small arterial vessels, mononuclear infiltration and/or fibrosis of interstitium of the renal cortex).

Key words: glomerulonephritis, transitory decline of renal function.

ВВЕДЕНИЕ

Учащение в последние годы эпизодов обратимого ухудшения почечных функций во время обострений хронического гломерулонефрита (ХГН) и острых нефропатий вызывает необходимость в более детальном изучении этих нарушений.

Преходящее увеличение содержания в крови креатинина и/или снижение его клиренса расценивают как неолигоурическую острую почечную недостаточность (ОПН) [6, 8—10, 30] либо выделяют в самостоятельный синдром, который называют transient decline [9, 15], deterioration of renal function [20, 22], impaired renal function [19, 26], в отечественной литературе — транзиторное ухудшение функций почек (ТУФ) [4]. Сведения об одновременно возникающих канальцевых дисфункциях ограничены упоминанием об уменьшении осмолярности мочи [7].

Важной особенностью ТУФ является полное восстановление функциональных нарушений, что отличает его от неоднократно описанного обнаруженного уже при первом обращении больных с ХГН уменьшении клиренса креатинина и увеличения его содержания в крови [18, 22, 26, 27]. Подобное раннее развитие ХПН возможно даже при остром гломерулонефрите [5]. Уменьшение числа пациентов с ХГН и обнаруженными при первом обследовании креатининемией и сниженной фильтрацией с 24% в 1970—1979 гг. до 12% в 1980—1989 гг. объясняют применением более эффективного лечения [12].

У больных с ХГН ТУФ может быть вызвано разными причинами — наиболее часто активацией процесса, реже неблагоприятным влиянием жаркого климата или сауны во время пребывания в санаториях, токсическим действием цитостатиков и других медикаментов [4]. Клинические данные о частом сочетании возникающих во время обострений ХГН эпизодов ТУФ с нефротическим синдромом (НС), а также появляющихся при лечении цитостатиками или пребывании на курорте с гипертензией или большой длительностью болезни [4] позволяют предполагать несколько механизмов развития обратимого ухудшения функций почек.

Вместе с тем, сведения о зависимости функциональных нарушений от особенностей морфологических изменений были получены, главным образом, при изучении закономерностей прогрессирования ХПН. При этом было показано неблагоприятное влияние на азотовыделительную функцию почек как изменений в клубочках, вызывающих ухудшение микроциркуляции и процесса фильтрации [3, 24], так и поражения эпителия канальцев и интерстиция, особенно протекающих с увеличением его объема [2, 10, 14, 16, 20, 21, 23, 24, 28].

В то же время данные литературы об особенностях морфологических изменений при протекающих с ТУФ обострениях ХГН весьма невелики. В целенаправленных исследованиях зависимости частоты эпизодов обратимого нарушения функции от морфологической формы ХГН найдено не было [4, 26, 27]. В нескольких исследованиях, выполненных группой немецких авторов, описано закономерное сочетание ТУФ с отеком интерстиция и с набуханием цитоплазмы эпителия канальцев без признаков их некроза [7, 10, 21, 30].

В связи с ограниченностью этих сведений и данных о дисфункции канальцев при эпизодах обратимого ухудшения функций почек, в задачи настоящего исследования входило изучение клинических, функциональных и морфологических особенностей протекающих с ТУФ обострений ХГН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 51 больной, отобранные из числа пациентов, обследованных в морфологической лаборатории Института нефрологии в период с января 1994 до февраля 1996 г. по следующим критериям: наличие результатов комплексного функционального обследования почек (КФО) в динамике, достаточно полные данные о проявлениях ХГН за весь известный период болезни, небольшая длительность заболевания или развитие последнего после полной ремиссии. Мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом (МезПГН) страдали 35,3%, мембранозно-пролиферативным (МПГН) — 51,6%, мембранозным и острым гломерулонефритом (МГН и ОГН) соответственно 5,9 и 7,8% наблюдавшихся пациентов. Мужчин было в 2 раза больше, чем женщин (68,6 и 32,4% от всех больных). Средний возраст пациентов составлял 43,1±1,62 года. У 90,3% больных заболевание возникло или было выявлено менее чем за год до госпитализации. Благодаря этому биопсия была выполнена в первые 2 мес болезни у 55,1%, на 3—6-м и 7—12-м ее месяце — у 27,4% и 7,8% пациентов. Только у 5 больных нефробиопсия была произведена при 2—4-м обострениях на 2—7-м годе болезни. При оценке окончания обострения полной ремиссией считали СПБ менее 0,3 г/сут, исчезновение белка в разовых анализах мочи, наличие в ее осадке не более 3—4 эритроцитов в поле зрения.

О функциях клубочков судили по клиренсу креатинина и его содержанию в сыворотке крови, причем учитывали результаты всех прове-

денных за известное время болезни определений величин этих показателей. Признаками ТУФ считали увеличение креатинина крови свыше 0,135 ммоль/л и/или выявление величин его клиренса, не достигавшие 65 мл/мин. Для оценки функций канальцев определяли коэффициенты очищения от кальция, натрия, хлора и неорганического фосфора, проводили пробу Зимницкого.

При исследовании биоптатов была использована световая микроскопия с полуколичественной оценкой изменений и электронная микроскопия с качественной оценкой. Особое внимание было обращено на показатели, которые могли влиять на ухудшение функции почек. Для суждения о состоянии микроциркуляции в клубочках оценивали наличие сужения просветов капилляров в результате отека и пролиферации эндотелия, сдавление петель за счет расширения мезангия, пролиферации мезангиальных клеток, значительной гипертрофии подоцитов, образования полулуний. Рассчитывали процент клубочков с сегментарным склерозом и полностью склерозированных. В канальцах оценивали выраженность дистрофии эпителия, наличие эритроцитов в их просветах. В интерстиции определяли площадь его фиброза с атрофией канальцев и мононуклеарного инфильтрата. Степени сужения просветов мелких артерий и артериол оценивали по соотношению ширины просвета с толщиной стенки [25].

При статистической обработке материала использовали точный метод Фишера, обычный и парный критерии Стьюдента, а также коэффициент корреляции.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке индивидульной динамики показателей азотовыделительной функции почек выявили 3 варианта их изменений. У 15 больных (1-я группа — контрольная) она оставалась сохранной, у 23 перед биопсией имелись нормализовавшиеся в последующем уменьшение клиренса креатинина и/или креатининемия (2-я группа — с ТУФ) и у 13 пациентов подобные изменения этих показателей полностью не исчезли (3-я группа — с переходом в ХПН) (табл. 1). У трех подобных больных почечная недостаточность быстро прогрессировала и закончилась их смертью через 3, 4,5 и 10 мес после начала болезни. У остальных пациентов, входивших в 3-ю группу, имевшиеся при выписке нарушения азотовыделительной функции почек при последующем наблюдении (до 1 года 4 мес) сохранялись и соответствовали у 7 из них IБ и у 3 — IIА степени ХПН.

Особо следует отметить, что ТУФ почек проявлялось снижением клиренса креатинина почти в 2 раза чаще, чем увеличением его содержания в крови (см. табл. 1). Изолированное изменение каждого из этих показателей имелось соответственно у 43,3% и 4,3%, одновременное — лишь у 52,2% входивших в эту группу пациентов.

Параллелизма между описанными изменениями показателей азотовыделительной функции почек и величинами клиренсов электролитов не было. Наиболее постоянно одинаково часто у больных каждой группы снижался коэффициент очищения от кальция. В разгаре обострения ХГН его средние величины у больных с сохранной и измененной азотовыделительной функцией существенно не различались. Только в конце наблюдения клиренс кальция у пациентов с ХПН стал значимо меньшим, чем у больных контрольной группы (см. табл. 1).

Перед биопсией величины коэффициентов очищения натрия, хлора и неорганического фосфора были снижены достоверно реже, чем клиренс кальция ($p<0,01$ и $p<0,001$), причем частота подобных нарушений была у пациентов отдельных групп сходна. Вместе с тем, последующая динамика описанных нарушений была у

Таблица 1

Частота и характер изменений показателей комплексного функционального обследования

Группа	Время исследования	Увеличение креатинина в крови		Уменьшение клиренса						
				Креатинина		Кальция		Натрия	Хлора	Фосфора
		Частота, %	X±m	Частота, %	X±m	Частота, %	X±m	Частота, %	Частота, %	Частота, %
I–я	А	–	0,093±0,05	–	85,3±3,82	83,3	0,48±0,11	46,1	33,3	33,3
	Б	–	0,089±0,64	–	95,2±5,86	83,3	0,60±0,11	25,0	33,3	31,2
2–я	А	56,6	0,158±0,017**	95,6	47,4±2,46**	90,9	0,47±0,47	34,7	30,4	43,4
	Б	–	0,109±0,05	–	88,5±3,94	90,9	0,56±0,08	8,7	13,6	13,6
3–я	А	92,3	0,197±0,01**	100,0	33,3±3,98**	100,0	0,33±0,07	53,8	30,7	53,9
	Б	92,3	0,30±0,01**	100,0	39,9±4,78**	92,3	0,33±0,07*	69,2	30,7	38,4

Примечание. А — перед биопсией; Б — в конце наблюдения. Достоверность различий с группой 1: * $p<0,01$; ** $p<0,001$.

них не одинакова. Частота снижения клиренса хлора за время наблюдения не изменилась, фосфора и особенно натрия возросла у пациентов 3-й группы и уменьшилась у больных с сохранной или с транзиторно сниженной функцией почек (см. табл. 1).

Концентрационная способность почек была уменьшена в разгаре обострения у 41,6% больных 1-й, 39,3% 2-й и 75,0% пациентов 3-й группы (различия не достоверны). Поскольку почти все больные еще продолжали получать в это время диуретики, судить о суточном, дневном и ночном диурезе представлялось не правомерным.

В отличие от канальцевых дисфункций клинические проявления заболевания имели у пациентов каждой группы некоторые особенности. Обострения ХГН протекали несколько легче у больных с сохранной функцией почек, с более частым повышением АД и полостными отеками при ТУФ и наиболее тяжело в случаях необратимого снижения функций почек. У пациентов с начинающейся ХПН гипертензия, в том числе стабильная, НС, массивные и полостные отеки, выраженная эритроцитурия наблюдались достоверно чаще, чем у пациентов контрольной группы. Кроме того, отличительной особенностью больных 3-й группы был также более пожилой их возраст (табл. 2) и отсутствие полных ремиссий, наступивших у 26,6% пациентов с сохранной функцией и 34,8% с ТУФ. Выявленные различия в частоте отдельных клинических проявлений обострений ХГН и их исходов позволяли предполагать неодинаковую тяжесть почечного поражения у больных сформированных групп.

Частота отдельных морфологических форм ХГН была у больных разных групп сходна. У пациентов с ТУФ МезПГН и МПГН были обнаружены одинаково часто (соответственно у 43,5% и 38,2% больных). У больных 1-й и 3-й группы МПГН встречался несколько чаще (у 60,0 и 61,5% входивших в них пациентов), нежели МезПГН, однако эти различия были не достоверны.

Частота признаков, которые могут быть расценены как проявление активности ХГН, — выраженная пролиферация мезангиальных клеток и расширение мезангия с сужением просвета капилляров клубочков, мононуклеарная инфильтрация интерстиция — была у больных контрольной и остальных двух групп сходной, а необратимых изменений (сегментарного склероза более, чем в 30% клубочков в препарате, фиброза интерстиция с атрофией канальцев, сужения просвета мелких артерий и артериол) существенно меньшей, чем при уже стабильном нарушении функции почек (табл. 3). У пациентов с ТУФ значимо чаще, чем у больных с сохранной функцией, выявлялся только фиброз интерстиция с атрофией канальцев. В то же время все приведенные в табл. 3 морфологические изменения определялись при обратимом ухудшении функции достоверно реже, нежели при уже начавшейся ХПН.

Подобные соотношения позволяют предполагать, что снижение клиренса креатинина и увеличение его содержания в крови могут в зна-

Таблица 2

Частота клинических проявлений ХГН в период биопсии (%)

Признаки	Группы больных		
	1-я, n=15	2-я, n=23	3-я, n=13
НС	40,0	47,8	69,2*
Гипертензия,	40,0	78,3**	100,0***
в том числе стабильная	20,0	21,7	69,3***
Отеки	60,0	73,8	84,6
в том числе массивные	6,7	30,4*	53,8**
Эритроцитурия,	80,0	78,2	100,0
в том числе более 70 в поле зрения	6,7	26,1	38,5*
Достигнута ремиссия,	60,0	56,6	84,9
в том числе полная	26,6	8,7	0
Возраст 51—60 лет	13,4	34,8*	69,3***

Примечание. Достоверность различий с 1-й группой: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001.

Таблица 3

Частота отдельных морфологических изменений у больных с разной функцией почек

Признаки	Группы больных		
	1-я, n=15	2-я, n=23	3-я, n=13
Сужение просветов клубочковых капилляров	11	13	11**
Выраженное расширение мезангия	11	15	13*
Выраженная пролиферация мезангиальных клеток	11	16	13*
Небольшие полулуния менее чем в 50% клубочков в препарате	2	1	4*
Сегментарный склероз более чем в 30% клубочков в препарате	2	1	8•,***
Мононуклеарный инфильтрат в интерстиции, 30—70% препарата	1	0	4*
Эритроциты в просветах канальцев	4	14	1•
Фиброз интерстиция с атрофией канальцев, >30% площади препарата	1	11•	12••,*
Сужение просветов мелких артерий и артериол	3	7	10••,*

Примечание. Достоверность отличий (точный метод Фишера): • p<0,05; •• p<0,01 группы 2 и 3 от группы 1; * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 группы 3 от группы 2.

чительной мере зависеть от возникающего вследствие поражения гломерул и интерстиция нарушения почечного кровотока, а обратимость этих функциональных нарушений — от степени возможного восстановления почечных структур при затихании обострения. Более частое, нежели у больных контрольной группы наличие у пациентов с ТУФ фиброза интерстиция не позволяет исключить, что уменьшению клиренса креатинина могут способствовать ранее имевшиеся изменения почечной ткани.

Поскольку лишь у трех пациентов 2-й группы с фиброзом интерстиция известная длительность болезни превышала 4 мес, объяснить его развитие длительностью процесса трудно. Определенное значение в развитии предшествующего повреждения почечной ткани могли иметь и возрастные различия больных. К приведенным в табл. 2 данным следует добавить, что большинство больных 2-й и 3-й группы с фиброзом интерстиция были старше 51 года.

Более полно о соотношении отдельных морфологических изменений и результатов функционального обследования позволило судить сопоставление этих показателей у каждого больного. При суммации полученных данных численно достаточно представительные группы могли быть сформированы только при объединении всех пациентов. Даже при такой их группировке число больных с неизмененным коэффициентом очищения кальция (всего 4 из 51) оказалось слишком мало для каких-либо выводов.

Параллелизма между морфологическими изменениями и нарушениями функций канальцев не было. Частота уменьшения клиренсов натрия, хлора, неорганического фосфора (за исключением большей частоты последней при сегментарном склерозе клубочков) была при каждом приведенном в табл. 4 изменении отдельных почечных структур такой же или даже меньшей, чем при их отсутствии. В то же время увеличение в крови креатинина, в меньшей мере снижение его клиренса выявлялись у больных с уменьшением просвета мелких артерий и артериол, сегментарным гломерулосклерозом, мононуклеарными инфильтратами в интерстиции, его фиброзе и атрофии канальцев значимо чаще, чем у пациентов, не имевших подобных изменений (см. табл. 4)

Необходимо также указать, что анализ зависимости отдельных функциональных расстройств от каждого из упомянутых в табл. 4 морфологических изменений затрудняло частое их сочетание. У всех больных не только с начинающейся ХПН, но и с неизмененной или временно ухудшившейся функцией при поражении интерстиция (его фиброзе и/или наличии мононуклеарной инфильтрации) одновременно имелась атрофия, реже дистрофия эпителия канальцев. Подобные тубулоинтерстициальные изменения (ТИИ) имелись и у всех больных с уменьшением просвета артериол и мелких артерий (у 20,0% пациентов 1-й, 30,7% — 2-й и 76,9% — 3-й группы). Вместе с тем, у 44,4% больных с ТИИ изменений просвета мелких сосудов найдено не было. При этих сопоставлениях еще раз подтвердилось, что при каждом из упомянутых анатомических поражений содер-

Таблица 4

Соотношение отдельных морфологических изменений и функциональных нарушений (%)

Морфологические признаки	Наличие признака	n	Частота				
			увеличения креатинина в крови	уменьшения клиренса			
				креатинина	натрия	хлора	фосфора
Изменение эндотелия капилляров	+	28	53,6	60,7	39,2	60,7	39,3
	–	10	70,0	60,0	100,0	100,0	90,0
Изменение просвета капилляров	+	37	54,0	70,2	37,8	27,0	27,0
	–	14	35,7	64,3	50,0	57,1	57,1
Уменьшение просвета мелких артерий	+	20	70,0**	85,0**	40,0	35,0	40,0
и артериол	–	31	35,5	54,8	42,0	25,8	29,0
Сегментарный гломерулосклероз	+	28	67,8**	82,1**	46,4	32,1	53,6*
	–	23	26,0	47,8	34,8	26,0	26,0
Дистрофия эпителия канальцев	+	28	50,0	64,3	35,7	21,4	32,1
	–	23	47,8	69,5	47,8	39,1	52,2
Атрофия эпителия канальцев	+	36	61,1**	77,8**	38,9	22,2	32,1
	–	15	20,0	40,0	46,7	33,3	52,6
Мононуклеарная инфильтрация интерстиция	+	30	66,7***	83,3**	40,0	26,7	43,0
	–	21	19,0	42,8	42,8	33,3	38,0
Фиброз интерстиция и атрофия канальцев	+	35	62,8***	77,1**	28,5	17,1	37,1
	–	16	18,7	43,7	31,2	31,2	50,0

Примечание. Достоверность различий в частоте функциональных нарушений в зависимости от наличия анатомического признака: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$.

жание в крови креатинина и его клиренс могут быть как в пределах нормальных величин, так и измененными. В связи с неполным совпадением изменений показателей азотовыделительной функции с морфологическими особенностями поражения были рассчитаны коэффициенты корреляции индивидуальных величин процента клубочков с сегментарным склерозом с уровнем креатинина в крови и с его клиренсом. Величины их оказались весьма низкими, особенно для клубочковой фильтрации. У пациентов 1-й группы они составляли соответственно −0,02 и 0,08, 2-й — 0,24 и 0,008 и у больных 3-й группы — 0,24 и −0,01.

Полученные данные вызывают сомнение в существовании прямой зависимости найденных функциональных нарушений от отдельных обнаруженных в клубочках, канальцах и/или интерстиции изменений и нуждаются поэтому в специальном обсуждении.

Результаты дополнительно проведенных клинико-морфологических сопоставлений также оказались информативными только при объединении всех больных в одну группу. Сравнение частоты некоторых клинических симптомов у пациентов с наличием или отстутствием отдельных морфологических проявлений ХГН выявило развитие НС преимущественно при изменениях отдельных структур клубочков (подоцитов, эндотелия капилляров, сужении их просвета), а гипертензии — при уменьшении просвета артериол и мелких артерий, сегментарном гломерулосклерозе, фиброзе интерстиция и наличии в нем мононуклеарных инфильтратов (табл. 5). Подобные клинико-морфологические соотношения в значительной мере соответствуют современным представлениям о генезе массивной протеинурии и о факторах, способствующих повышению АД.

Обнаруженное при биопсии большое количество эритроцитов в просветах канальцев достоверно коррелировало только со значительным их числом в анализах мочи (100 и более в поле зрения) или эпизодами макрогематурии ($p<0,001$). У больных с меньшим числом эритроцитов в поле зрения в анализах мочи наличие и отсутствие их в канальцах встречалось одинаково часто.

Несомненный интерес для предсказания исхода обострения может представить обнаруженная зависимость частоты полных ремиссий от состояния кровотока в клубочках. У пациентов с уменьшением просвета капилляров и/или артериол и мелких артерий, в меньшей степени с сегментарным гломерулосклерозом , нормализация мочи происходила после наступления ремиссии достоверно реже, чем при отсутствии этих изменений (см. табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Как следует из сказанного, снижение функции почек может возникать уже при первых проявлениях ХГН, исчезать при затихании обострения или сохраняться и переходить в ХПН. Необратимые нарушения функции у впервые обратившихся больных с ХГН описаны неоднократно [24, 29] и заметно участились в последнее время.

При морфологическом исследовании различия по наибольшему числу признаков выявлены между 2-й (ТУФ) и 3-й (переход в ХПН) группой. Среди этих признаков были как необратимые изменения — сегментарный склероз клубочков, фиброз интерстиция с атрофией канальцев, сужение просветов мелких артерий и артериол, так и признаки, которые могут быть расценены как показатели активности процесса — выраженная пролиферация мезангиальных клеток и расширение мезангия с сужением просветов клубочковых капилляров, мононуклеарная инфильтрация интерстиция. 3-я группа (переход в ХПН) отличалась от 1-й (без ухудшения функции) тем, что у больных этой группы чаще встречались необратимые изменения. Интересно, что 2-я группа (ТУФ) отличалась от 1-й (без

Таблица 5

Связи некоторых клинических и морфологических проявлений ХГН (%)

Морфологические признаки	Наличие признака	n	Частота		
			НС	гипертензии	полной ремиссии
Изменения эндотелия капилляров	+	28	75,0*	75,5	25,0
	−	12	41,7	75,0	16,6
Изменения ножек подоцитов	+	38	60,5	68,5	21,0
	−	2	–	–	–
Изменение просвета капилляров клубочков	+	37	75,8***	72,9	10,8***
	−	14	14,3	71,4	57,1
Уменьшение просвета артериол и мелких артерий	+	20	70,0*	95,0***	5,0**
	−	31	38,7	58,0	35,5
Сегментарный гломерулосклероз	+	28	21,7	42,8**	10,7*
	−	23	67,8	13,0	39,1
Мононуклеарная инфильтрация в интерстиции	+	30	60,0	83,3***	13,3
	−	21	38,0	38,0	38,0
Фиброз интерстиция и атрофия канальцев	+	35	60,2*	77,1**	17,1
	−	16	31,2	31,2	37,5

Примечание. Достоверность различий при наличии и отсутствии морфологического признака: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$.

ухудшения функции) только по одному признаку — частоте умеренно выраженного и выраженного фиброза интерстиция с атрофией канальцев, что дает основание предположить, что ТУФ возникает чаще на фоне уже имеющихся необратимых тубулоинтерстициальных изменений. Убедительных данных о большей частоте «активных», обратимых морфологических изменений, т. е. признаков обострения, у больных с ТУФ по сравнению с больными без ухудшения функции почек не выявлено.

Основным признаком ТУФ было у наших больных уменьшение клиренса креатинина, увеличение его уровня в крови происходило почти в 2 раза реже. Аналогичное соотношение частоты изменения этих показателей находили и при этом синдроме, вызванном приемом цитостатиков или пребыванием в санаториях [4]. Подобные данные свидетельствуют, что для диагностики ТУФ определение содержания в крови креатинина, повышение которого некоторые авторы описывают как единственное проявление этого синдрома [7—9, 11, 29, 30], должно быть обязательно дополнено оценкой клубочковой фильтрации.

Каких-либо характерных для ТУФ канальцевых дисфункций с помощью использованных методов исследования мы не нашли, частота уменьшения коэффициентов очищения натрия, хлора и фосфора оказалась при разной азотовыделительной функции почек сходной. Обнаруженное почти у всех больных не только 2-й или 3-й, но и контрольной группы снижение клиренса кальция совпадает с описанием большой частоты этого нарушения при ХГН [2].

Наиболее сложен вопрос о корреляции функциональных и морфологических изменений. Хотя нарушение реабсорбции натрия связывают с поражением эпителия, уменьшением просвета канальцев [3, 10] и отеком мозгового слоя [2], у наших больных частота уменьшения клиренса этого электролита, хлора и фосфора была при наличии и отсутствии отдельных анатомических изменений практически одинакова. Возможно, что эти различия зависят от особенностей использованных в разных исследованиях методик. В то же время выявленный четкий параллелизм между снижением фильтрации либо увеличением содержания в крови креатинина и некоторыми морфологическими изменениями совпадает с данными литературы.

Так, уменьшение клиренса креатинина связывают с пролиферацией эндотелия капилляров клубочков, их сдавлением при увеличении числа мезангиальных клеток или фибропластической трансформацией гломерул [3, 24]. Результаты многочисленных исследований с использованием морфометрии и многофакторного анализа свидетельствуют о тесной корреляции величин креатинина со степенью дистрофических и атрофических изменений канальцев и увеличением объема интерстиция [2, 7, 8, 10, 14, 17, 23]. С помощью иммунологических методов исследования была установлена зависимость величин клубочковой фильтрации от распространенности поражения щеточной каймы эпителия проксимальных канальцев [20]. Весьма убедительны данные о сочетании транзиторной креатининемии с отеком или фиброзными изменениями интерстиция [11, 16, 21] или с набуханием цитоплазмы эпителия канальцев [29, 30]. Показана также отрицательная корреляция содержания в крови креатинина с общей площадью проксимальных канальцев [21].

В свете этих данных весьма вероятно, что нарушения азотовыделительной функции у наших больных с ТУФ были обусловлены сочетанием нескольких влияющих на характеризующие ее показатели морфологических изменений. В пользу подобного предположения свидетельствует показанный определенный параллелизм между наличием сужения просвета артериол и мелких артерий и ТИИ (мононуклеарными инфильтратами в интерстиции, его фиброзом, дистрофией и атрофией канальцев). В зависимости от тяжести и обратимости каждого из этих морфологических поражений фильтрация и содержание в крови креатинина могли оставаться нормальными, временно или стабильно изменяться.

Сочетанным неблагоприятным влиянием на функциональные показатели нескольких обнаруженных при биопсии морфологических изменений почечной ткани может, вероятно, быть объяснен весьма низкий коэффициент корреляции процента клубочков с сегментарным склерозом с содержанием в крови креатинина и особенно с его клиренсом. Хотя известно, что у больных с тяжелым анатомическим поражением клубочков фильтрация может оставаться неизменной [11], трудно предположить, чтобы такое редкое сочетание имелось у всех наших больных.

Более четкой была корреляция морфологических и клинических проявлений ХГН, свидетельствовавшая о роли изменения подоцитов и капилляров клубочков в развитии НС, уменьшения просвета артериол и мелких артерий и ТИИ в повышении АД. Неожиданной оказалась выявленная зависимость развития полных ремиссий от просвета капилляров, артериол и мелких артерий и сегментарного гломерулосклероза. Весьма вероятно, что она отражает важное значение вызванного подобными изменениями нарушения микроциркуляции для степени регрессии морфологических проявлений активности процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целенаправленное изучение функциональной способности почек у больных с ХГН с эпизодами ТУФ показало, что наиболее частым его признаком является снижение клиренса креатинина, а увеличение его содержания в сыворотке крови происходит почти в 2 раза реже. Сходная частота уменьшения коэффициентов очищения кальция, натрия, хлора и неорганического фосфора у пациентов с сохранной, временно или уже стабильно нарушенной азотовыделительной функцией почек не позволяет использовать эти показатели для диагностики ТУФ.

Отсутствие четкого параллелизма между отдельными функциональными расстройствами и особенностями морфологического поражения почечной ткани позволяют предполагать, что на величины клиренса креатинина и его уровня в крови могут оказывать влияние свойственные ХГН морфологические изменения гломерул, поражение эпителия канальцев и увеличение интерстициального давления вследствие фиброза интерстиция и/или появления в нем мононуклеарных инфильтратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ермаков Ю.А., Каюков И.Г., Никогосян Ю.А., Клемина И.К. Оценка связей между ионо- и осмовыделительной способностью почек и отеком интерстиция мозгового вещества у больных хроническим гломерулонефритом // Тер. арх.—1994.—Т. 66, № 6.—С. 23—26.

2. Каюков И.Г., Хадикова Н.Г., Ермаков Ю.А. и др. Прогностическое и патогенетическое значение нарушений почечного транспорта кальция при хроническом гломерулонефрите // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 2.—С. 66—72.

3. Ратнер М.Я. Хронический гломерулонефрит. Функциональное состояние почек // Ренальные дисфункции / М.Я.Ратнер, В.В.Серов, Н.А.Томилина.—М.: Медицина, 1977.—С. 167—180.

4. Рябов С.И., Ставская В.В. Варианты транзиторного ухудшения функций почек при хроническом гломерулонефрите // Тер. арх.—1996.—Т. 68, № 11.—С. 62—68.

5. Серов В.В., Варшавский В.А. Хронический гломерулонефрит. Морфологические варианты // Ренальные дисфункции / М.Я.Ратнер, В.В.Серов, Н.А.Томилина.—М.: Медицина, 1977.—С. 116—167.

6. Тареева И.Е., Мухин Н.А., Потапова А.В. Тубулоинтерстициальные поражения почек в нефрологической клинике // Клин. мед.—1994.—Т. 72, № 1.—С. 64—67.

7. Bohle A., Bader R., Grund K.E. et al. Serum creatinin concentration and renal interstitial volume: analysis of correlation in endocapillary (acute) glomerulonephritis and moderately severe mesangioproliferative glomerulonephritis // Virchows Arch., A. Path. Anat. Histol.—1977.—Vol. 188, № 2.—P. 87—96.

8. Bohle F., Gise H., Mackensen-Haen S., Stark-Jakob B. Uber die Verodung der postglomerularen Kapillaren und deren Einflusz auf die Funktion von Glomerula und Tubuli. Funktionelle Interpretation morphologischer Befunde // Klin. Wschr.—1981.—Bd. 59.—S. 1043—1051.

9. Bohle A. Die Bedeutung des Niereninterstitium fur die Nierenfunktion // Klin. Wschr. 1982.—Bd. 60.—S. 1186—1190.

10. Bohle A., Mackensen-Haen S., Gise H. Significance of tubulointerstitial changes in the renal cortex for the excretory function and concentration ability of the kidney: a morphometric contribution // Amer. J. Nephrol.—1987.—Vol. 7.—P. 421—433.

11. Bohle A., Wehrmann M., Bogenschutz O. et al. The long-term prognosis of the primary glomerulonephritis. A morphological and clinical analysis of 1747 cases // Path. Res. Pract.—1992.—Vol. 188, № 7.—P. 908—924.

12. Bohomini V., Frasca G.M., Raimondi C. et al. Long-term follow-up of acute renal failure // Nephrol. Dial. Transplant.—1994.—Vol. 9, Suppl. 4.—P. 1—8.

13. Chan M.K., Chan K.W., Chan P.C.K. et al. Adult- onset mesangiocapillary glomerulonephritis: a disease with a poor prognosis // Quart. J. Med.—1989.—Vol. 72.—P. 599—607.

14. D'Amico G., Minetti L., Ponticelli C. et al. Prognostic indicator in idiopathic IgA mesangial nephropathy // Quart. J. Med. — 1986.—Vol 59.—P. 363—378.

15. Glassock R.J., Alder Sh.G., Ward H.J., Cohen A.H. Primary glomerular diseases // The kidney/ Ed. B.M.Brenner, F.C.Rector.—Philadelphia, 1991.—Vol. 1.—P. 1180—1270.

16. Grund K.E., Mackensen S., Gruhner J. et al. Renal insufficiency in nephrosclerosis (transition from benign to secondary malignant nephrosclerosis), correlation between morphological and functional parameters // Klin. Wsch.—1978. — Bd. 56.—S. 1147—1154.

17. Hocke D.H., Atkins R.C. Quantitation of the interstitial leukocyte infiltrate in human glomerulonephritis and interstitial nephritis and its functional correlation // Intern. Congress Nephrol., 9-th, Abstracts.—Los Angeles, 1984.—P. 283.

18. Holley K.E., Donadio J.V. Membranoproliferative glomerulonephritis // Renal Pathology / Ed C.G. Tischer, B.M. Brenner.—Philadelphia, 1994.—P. 294—329.

19. Honcanen E. Survival in idiopathic membranous glomerulonephritis // Clin. Nephrol.—1986.—Vol. 25, № 3.—P. 122—128.

20. Howie A.J. Morphometric studies of acute renal failure using anti- brush- border and other antisera // Nephrol. Dial. Transplant.—1994.—Vol. 9, Suppl. 4.—P. 37—39.

21. Mackensen-Haen S., Bader R., Grund K.E., Bohle A. Correlations between renal cortical interstitial fibrosis, atrophy of proximal tubulus and impairment of the glomerular filtration rate // Clin. Nephrol.—1981.—Vol. 23, № 15.—P. 167—176.

22. Murphy B.F., Tairly K.F., Kincaid-Smith P.S. Idiopathic membranous glomerulonephritis: long-term follow-up in 139 cases // Clin. Nephrol.—1988.—Vol. 30, № 4.—P. 175—188.

23. Nicholas J., Stonier C, Davil S.Y. Assessment of tubulointerstitial scarring in human renal biopsy samples: a stereological analysis // Nephrol. Dial. Transplant.—1996.—Vol. 11, № 6.—P. A 109.

24. Pankewycz O.G., Sturgill B.C., Bolton W.K. Proliferative glomerulonephritis: postinfectious, noninfectious and crescentic forms // Renal Pathology/ Ed. B.M.Brenner, C.G.Tischer.—Philadelphia, 1994.—Vol. 1.—P. 222—276.

25. Pirani C.L. Evaluation of kidney biopsy specimens // Renal Pathology / Ed. B.M.Brenner, C.G.Tischer.—Philadelphia, 1994.—Vol. 1.

26. Rosen D., Tornroth T., Bernard D.B. Membranous glomerulonephritis // Renal Pathology/ Ed. B.M.Brenner, C.G. Tischer.—Philadelphia, 1994.—Vol. 1.—P. 258—293.

27. Schondorf D.O., Dendorfer U., Brumberg V., Keuneke Ch. Limitations of therapeutic approaches to glomerular disease // Kidney Int.—1995.—Vol. 48, Suppl. 50.—P. 19—22.

28. Swainson C.P., Robson J.S., Thomson D., Mac Donald M.K. Mesangiocapillary glomerulonephritis: a long-term study of 40 cases // J. Pathol.—1989.—Vol. 141.—P. 449—468.

29. Wehrmann M., Bohle A., Bogenschutz O. et al. Long-term prognosis of chronic idiopathic membranous glomerulonephritis // Clin. Nephrol.—1989.—Vol. 31, № 2.—P. 67—76.

30. Wehrmann M., Bohle A., Held H. et al. Long-term prognosis of focal sclerosing glomerulonephritis. An analysis of 250 cases with particular regard to tubulointerstitial changes // Clin. Nephrol.—1990.—Vol 33, № 3.—P. 115—122.